



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 295/08, 295/02, A61K 31/495</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/06155</b>
			(43) Date de publication internationale: 20 février 1997 (20.02.97)

<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01216</p> <p>(22) Date de dépôt international: 1er août 1996 (01.08.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/09684      9 août 1995 (09.08.95)      FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SYNTHELABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis-Robinson (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GEORGE, Pascal [BE/FR]; 19, rue des Quatre-Vents, F-78730 Saint-Arnoult-en-Yvelines (FR). SEVRIN, Mireille [BE/FR]; 73, rue Raymond-Losserand, F-75014 Paris (FR). MANOURY, Philippe [FR/FR]; L'Orée-de-Verrière, 38, avenue des Vaupépins, F-91370 Verrières-le-Buisson (FR). PEYNOT, Michel [FR/FR]; 2, rue des Marguerites, F-94240 L'Hay-les-Roses (FR). DE PERETTI, Danièle [FR/FR]; 14, rue Ampère, F-92160 Antony (FR). GIBERT, Jean, François [FR/FR]; Résidence Rochebrune, Bâtiment B.10, 10, impasse Rochebrune, F-91220 Breteigny-sur-Orge (FR). TIXIDRE, Arlette [FR/FR]; 69, rue de Paris, F-91400 Orsay (FR). MACHNIK, David [FR/FR]; 42, rue Dareau, F-75014 Paris (FR).</p>	<p>(74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Synthelabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis-Robinson (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Publiée</b> Avec rapport de recherche internationale.</p>
---	--

(54) Title: 1-[2-(2,3-DIHYDRO-1H-INDEN-1-YL)ETHYL]-4-(NAPHTHALEN-1-YL)PIPERAZINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTICAL USE THEREOF

(54) Titre: DERIVES DE 1-[2-(2,3-DIHYDRO-1H-INDEN-1-YL)ETHYL]-4-(NAPHTALEN-1-YL)PIPERAZINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

(I)

(57) Abstract

Compounds of general formula (I), wherein X is a hydrogen atom, a hydroxy group, a C<sub>1-3</sub> alkoxy group or a cyclopropylmethoxy group, and Y is a hydrogen atom, a hydroxy group or a methoxy group, are provided for therapeutical use.

(57) Abrégé

Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C<sub>1-3</sub> ou un groupe cyclopropyl-méthoxy, et Y représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un groupe méthoxy. Application en thérapeutique.

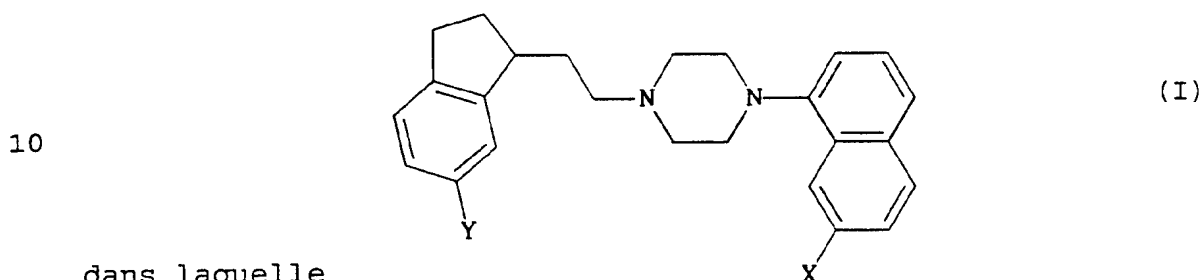
# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

<b>AT</b>	Arménie	<b>GB</b>	Royaume-Uni	<b>MW</b>	Malawi
<b>AT</b>	Autriche	<b>GE</b>	Géorgie	<b>MX</b>	Mexique
<b>AU</b>	Australie	<b>GN</b>	Guinée	<b>NE</b>	Niger
<b>BB</b>	Barbade	<b>GR</b>	Grèce	<b>NL</b>	Pays-Bas
<b>BE</b>	Belgique	<b>HU</b>	Hongrie	<b>NO</b>	Norvège
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>IE</b>	Irlande	<b>NZ</b>	Nouvelle-Zélande
<b>BG</b>	Bulgarie	<b>IT</b>	Italie	<b>PL</b>	Pologne
<b>BJ</b>	Bénin	<b>JP</b>	Japon	<b>PT</b>	Portugal
<b>BR</b>	Brésil	<b>KE</b>	Kenya	<b>RO</b>	Roumanie
<b>BY</b>	Bélarus	<b>KG</b>	Kirghizistan	<b>RU</b>	Fédération de Russie
<b>CA</b>	Canada	<b>KP</b>	République populaire démocratique de Corée	<b>SD</b>	Soudan
<b>CF</b>	République centrafricaine	<b>KR</b>	République de Corée	<b>SE</b>	Suède
<b>CG</b>	Congo	<b>KZ</b>	Kazakhstan	<b>SG</b>	Singapour
<b>CH</b>	Suisse	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SI</b>	Slovénie
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SK</b>	Slovaquie
<b>CM</b>	Cameroun	<b>LR</b>	Libéria	<b>SN</b>	Sénégal
<b>CN</b>	Chine	<b>LT</b>	Lituanie	<b>SZ</b>	Swaziland
<b>CS</b>	Tchécoslovaquie	<b>LU</b>	Luxembourg	<b>TD</b>	Tchad
<b>CZ</b>	République tchèque	<b>LV</b>	Lettonie	<b>TG</b>	Togo
<b>DE</b>	Allemagne	<b>MC</b>	Monaco	<b>TJ</b>	Tadjikistan
<b>DK</b>	Danemark	<b>MD</b>	République de Moldova	<b>TT</b>	Trinité-et-Tobago
<b>EE</b>	Estonie	<b>MG</b>	Madagascar	<b>UA</b>	Ukraine
<b>ES</b>	Espagne	<b>ML</b>	Mali	<b>UG</b>	Ouganda
<b>FI</b>	Finlande	<b>MN</b>	Mongolie	<b>US</b>	Etats-Unis d'Amérique
<b>FR</b>	France	<b>MR</b>	Mauritanie	<b>UZ</b>	Ouzbékistan
<b>GA</b>	Gabon			<b>VN</b>	Viet Nam

Dérivés de 1-[2-(2,3-dihydro-1H-indén-1-yl)éthyl]-4-(naphthalén-1-yl)pipérazine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule générale (I)



- dans laquelle  
X représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un  
15 groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou un groupe cyclopropylméthoxy, et  
Y représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un  
groupe méthoxy.

- 20 Les composés selon l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition.

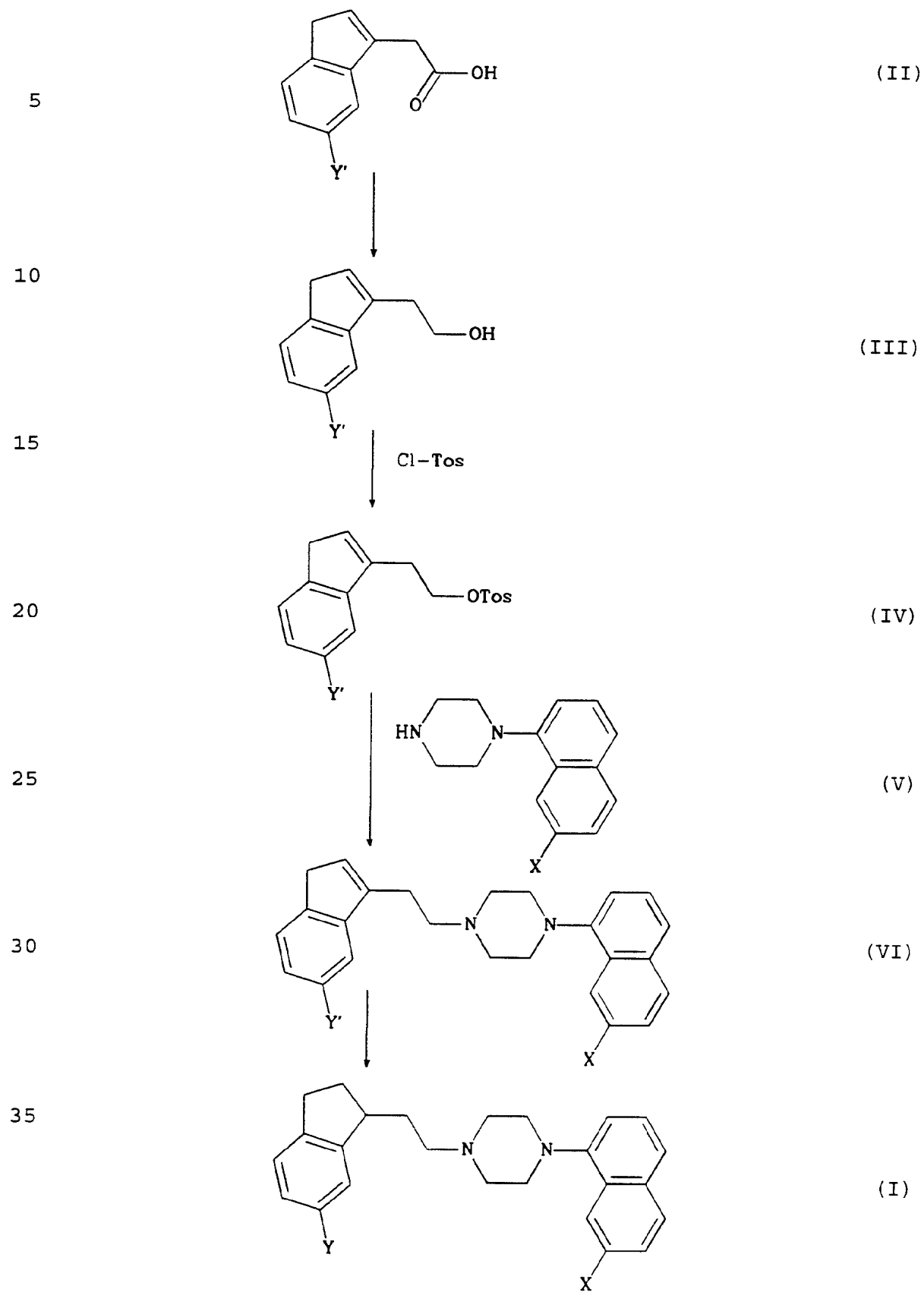
- Par ailleurs ils comportent, dans leur structure, un atome de carbone asymétrique ; ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères.

- 25 Des composés de structure chimique analogue à celle des composés de formule générale (I), et qui sont utilisables comme médicaments du système nerveux central, sont décrits dans la demande de brevet EP-0490772 et US-3729474.

- 30 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par des procédés illustrés par les schémas 1 à 3 qui suivent.

- 35 Selon le schéma 1, on traite un dérivé d'acide 1H-indène-3-acétique de formule générale (II), dans laquelle Y' représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, avec un agent réducteur, simple ou complexe, tel qu'un hydrure alcalin ou métallique, par exemple l'hydrure de lithium et

Schéma 1



d'aluminium, l'hydrure de bore, le complexe hydrure de bore-tétrahydrofurane ou hydrure de bore-sulfure de diméthyle ou l'hydrure d'aluminium, dans un solvant inerte, aromatique ou étheré, par exemple le toluène, le xylène,  
5 l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le dioxane, à une température de 30 à 140°C, selon le solvant, pour former l'alcool de formule générale (III).

On traite ensuite cet alcool par le chlorure d'acide 4-méthylbenzènesulfonique, en présence d'une base organique  
10 telle que la triéthylamine ou la pyridine, et éventuellement en présence d'un solvant inerte, à une température de 0 à 40°C, pour obtenir le dérivé de formule générale (IV).

On fait ensuite réagir ce dernier avec un dérivé de pipérazine de formule générale (V), dans laquelle X est tel que  
15 défini ci-dessus, à une température de 100 à 150°C, de préférence à 130°C, éventuellement dans un solvant à point d'ébullition élevé, tel que le toluène, le xylène, le N,N-diméthylformamide ou la 1-méthylpyrrolidin-2-one, pour obtenir le dérivé de formule générale (VI).

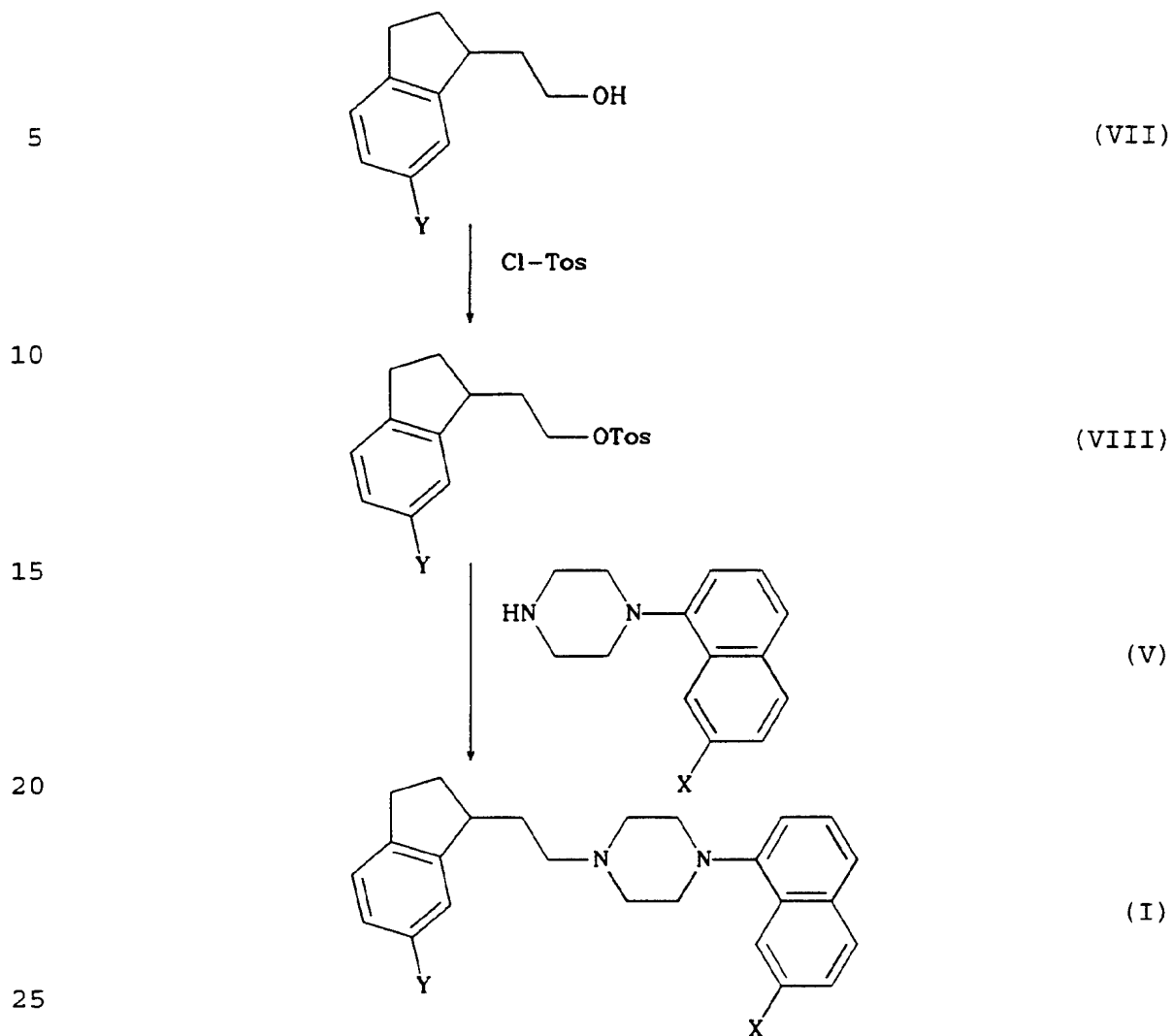
20 Si l'on désire un composé final de formule générale (I) dans laquelle Y représente un groupe hydroxy, on soumet un composé de formule générale (VI), dans laquelle Y' représente un groupe méthoxy, à une déméthylation au moyen de tribromure de bore, dans un solvant aprotique inerte, par exemple  
25 le dichlorométhane, à une température de -70°C à -5°C.

Finalement on réduit le composé de formule générale (VI) par hydrogénation catalytique.

Selon le schéma 2, on fait réagir un dérivé de 2,3-dihydro-  
30 1H-indène-1-éthanol de formule générale (VII), dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus, avec le chlorure d'acide 4-méthylbenzènesulfonique, en présence d'une base organique, par exemple la triéthylamine ou la pyridine, éventuellement dans un solvant inerte, à une température de 0 à 40°C, pour  
35 obtenir un dérivé de formule générale (VIII).

Finalement on fait réagir ce dernier avec un dérivé de pipérazine de formule générale (V), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, éventuellement dans un solvant à température d'ébullition élevée, tel que le toluène ou le

Schéma 2

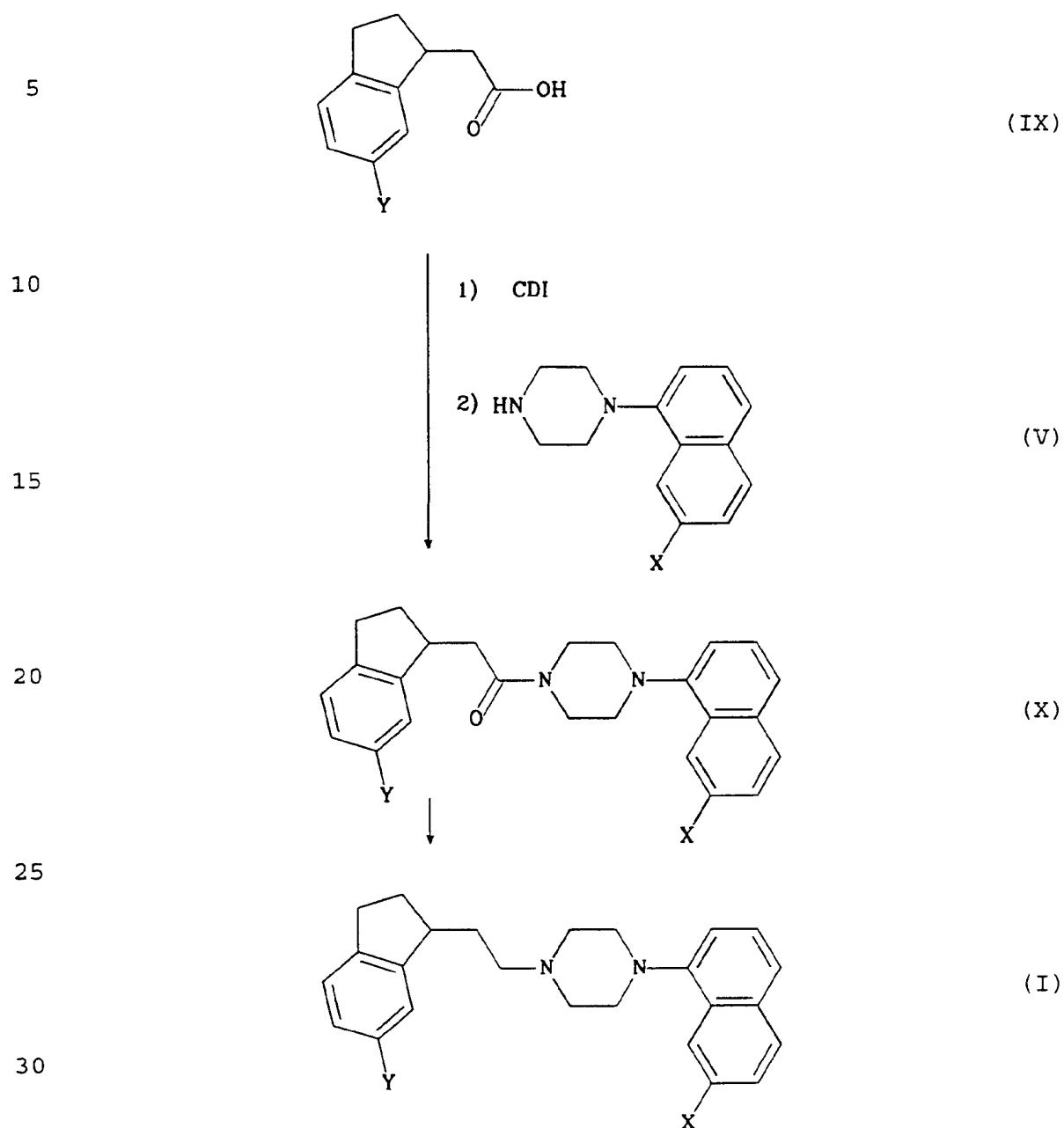


xylène, à une température de 100 à 150°C.

30 Selon le schéma 3 on traite un dérivé d'acide 2,3-dihydro-1H-indène-1-acétique, racémique ou optiquement pur, de formule générale (IX), dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus, avec le *N,N'*-carbonyldiimidazole, dans un solvant inerte, par exemple un solvant chloré ou étheré tel que le

35 dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température de 20 à 50°C, pour obtenir l'imidazolide correspondant, puis on traite ce dernier avec un dérivé de pipérazine de formule générale (V), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, pour obtenir un amide de formule générale (X), et finalement

Schéma 3



on traite ce dernier par un agent réducteur simple ou complexe, tel qu'un hydruure alcalin ou métallique, par exemple l'hydruure de lithium et d'aluminium, dans un solvant  
35 exemple le tétrahydrofurane ou le dioxane, à une température de 30 à 140°C, selon la nature du solvant.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle X et Y représentent chacun un groupe hydroxy peuvent être obtenus par des méthodes classiques, par exemple par traitement des composés correspondant dans lesquels X et Y représentent  
5 chacun un groupe méthoxy avec un agent tel que le tribromure de bore, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, à une température de -20 à +40°C.

Les acides de départ de formule générale (II) sont décrits  
10 dans C.A. 76(23) 140279s, C.A. 104(1) 5652q et *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* (1972) 1(7) 941 : on traite la 2,3-dihydro-1H-indén-1-one (Y=H, disponible dans le commerce) ou la 6-méthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-1-one (Y=OCH<sub>3</sub>, décrite dans  
15 *J. Org. Chem.* (1970) 35(3) 647 et *J. Org. Chem.* (1977) 42(12) 2155) par le bromoacétate d'éthyle en présence de zinc en poudre dans les conditions de la réaction de Reformatsky, pour obtenir un mélange de (6-Y-2,3-dihydro-1H-indén-1-ylidène)acétate d'éthyle et de 5-Y-1H-indène-3-acétate d'éthyle. L'hydrolyse de ce mélange en milieu alcoolique  
20 basique fournit ensuite l'acide de formule générale (II).

Les dérivés de 2,3-dihydro-1H-indène-1-éthanol de formule générale (VII) peuvent être obtenus selon la méthode décrite dans *J. Pharm. Sc.* (1974) 63 848.

25

Les dérivés de pipérazine de formule générale (V) sont connus et peuvent être obtenus par des méthodes décrites dans la littérature, par exemple dans les demandes de brevets EP-0343050, EP-0354093 et EP-0434561, dans *J. Med.*  
30 *Chem.* (1986) 29(11) 2379, *J. Med. Chem.* (1988) 31(10) 1968 et dans *J. Med. Chem.* (1991) 34(8) 2623.

Les acides racémiques de formule générale (IX) peuvent être obtenus par hydrogénation catalytique du mélange d'esters  
35 mentionné plus haut à propos des acides de départ de formule générale (II), selon la méthode décrite dans *J. Am. Chem. Soc.* (1952) 74 2274, suivie d'une hydrolyse, ou par hydrogénation catalytique de ces acides eux-mêmes.

Les acides de départ de formule générale (IX) optiquement



- purs peuvent être obtenus à partir des racémates correspondants, par dédoublement au moyen d'une amine chirale optiquement pure, par exemple la (+)- ou la (-)- $\alpha$ -phényl-éthylamine, selon *J. Am. Chem. Soc.* (1992) **114** 2181. Ils
- 5 peuvent également être obtenus à partir des esters racémiques correspondants par hydrolyse énantiosélective au moyen d'enzymes telles que des lipases, par exemple de *pseudomonas* ou de poudre acétonique de foie de porc.
- 10 Les exemples qui suivent illustrent en détail la préparation des composés selon l'invention.
- Les microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des produits obtenus.
- Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des
- 15 exemples correspondent à ceux de la première colonne du tableau donné plus loin.

Exemple 1 (Composé N°3)

(E)-2-Butènedioate (1:1) de 1-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-1-yl)éthyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

## 5 1.1. 5-Méthoxy-1H-indène-3-éthanol.

On prépare une suspension de 0,76 g (0,02 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 50 ml d'éther diéthylique, on ajoute une solution de 2,04 g (0,01 mole) d'acide 5-méthoxy-1H-indène-3-acétique, on agite le mélange et on le chauffe  
10 au reflux pendant 32h.

On laisse refroidir le mélange, on l'hydrolyse avec 1,6 ml de solution aqueuse à 10% de tartrate double de potassium et de sodium, on le rechauffe à l'ébullition pendant 1h, on le filtre, en rinçant le résidu avec du tétrahydrofurane, et on  
15 évapore le filtrat sous pression réduite.

On obtient 1,8 g de résidu huileux qu'on purifie par distillation.

On obtient 1,55 g de liquide jaune qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

20

## 1.2. 4-Méthylbenzènesulfonate de 2-(5-méthoxy-1H-indén-3-yl)éthyle.

On dissout 1,27 g (0,0067 mole) de 5-méthoxy-1H-indène-3-éthanol dans 11 ml de pyridine sèche, on agite le mélange,  
25 on le refroidit par un bain de glace, on ajoute peu à peu 1,4 g (0,0073 mole) de chlorure d'acide 4-méthylbenzènesulfonique, et on maintient l'agitation à froid pendant une nuit, puis à température ambiante pendant 4h.

On verse la solution sur un mélange de 16 ml d'acide chlorhydrique 10N et 48 g de glace, on traite le mélange obtenu à  
30 l'éther diéthylique, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le filtrat sous pression réduite.

On obtient 1,94 g de produit huileux incolore qu'on utilise  
35 tel quel dans l'étape suivante.

## 1.3. 1-[2-(5-Méthoxy-1H-indén-3-yl)éthyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

On mélange 2,07g (0,006 mole) de 4-méthylbenzènesulfonate de

2-(5-méthoxy-1*H*-indén-3-yl)éthyle et 2,90 g (0,012 mole) de 1-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine, on agite le mélange, on le place sous atmosphère d'argon et on le chauffe au bain d'huile à 130°C pendant 2h.

- 5 On reprend le mélange avec du dichlorométhane, on lave la solution à l'eau, à la soude diluée, puis de nouveau à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le filtrat sous pression réduite. On obtient 4,08 g d'huile qu'on purifie par chromatographie
- 10 sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane/acétone 92/8. On obtient 2,09 g de composé.

- 1.4. (*E*)-2-Butènedioate (1:1) de 1-[2-(6-méthoxy-2,3-di-  
15 hydro-1*H*-indén-1-yl)éthyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

- On dissout 0,9 g (0,0021 mole) de 1-[2-(5-méthoxy-1*H*-indén-3-yl)éthyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine dans 40 ml d'éthanol, on ajoute 0,17 ml (1 équivalent) de chloroforme
- 20 et 0,4 g de charbon palladié à 10%, et on effectue une hydrogénation dans un appareil de Parr sous une pression d'environ 0,3 MPa.

- Lorsque la quantité théorique d'hydrogène est absorbée, on sépare le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat
- 25 sous pression réduite. On reprend le résidu avec du dichlorométhane et de l'eau, on ajoute du carbonate de potassium, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite.

- 30 On obtient 0,76 g de produit huileux qu'on dissout dans de l'éthanol, on ajoute 0,21 g (1 équivalent) d'acide fumarique, on sépare le sel qui précipite et on le recristallise dans l'éthanol.

Point de fusion : 133-135°C.

Exemple 2 (Composé N°2)

(*E*)-2-Butènedioate (1:1) de 1-[2-(2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl)éthyl-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

5 2.1. 4-Méthylbenzènesulfonate de 2-(2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl)éthyle.

On dissout 2,2 g (0,0136 mole) de 2,3-dihydro-1*H*-indène-1-éthanol dans 25 ml de pyridine sèche, on agite la solution, on la refroidit avec un bain de glace, et on ajoute,  
10 peu à peu, 2,6 g (0,0136 mole) de chlorure d'acide 4-méthylbenzènesulfonique, on maintient l'agitation pendant 1h à 0°C, puis pendant 3h à température ambiante.

On verse la solution obtenue sur un mélange de 50 ml d'acide chlorhydrique 10N et 100 g de glace, on ajoute de l'éther  
15 diéthylique, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite.  
On obtient 2,5 g de produit huileux incolore qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

20

2.2. (*E*)-2-Butènedioate (1:1) de 1-[2-(2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl)éthyl-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

On prépare un mélange 1,1 g (0,0035 mole) de 4-méthylbenzènesulfonate de 2-(2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl)éthyle et de  
25 1,7 g (0,007 mole) de 1-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine, et on le chauffe sous atmosphère d'argon au bain d'huile à 130°C pendant 3h.

On laisse refroidir le mélange, on le traite avec de la  
30 soude aqueuse et on l'extrait avec du dichlorométhane.

On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 2,2 g de produit huileux qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un  
35 mélange de dichlorométhane et d'acétone 97/3.

On obtient 1,3 g de base purifiée qu'on dissout dans un mélange de propan-2-ol et d'éther diéthylique, on ajoute une solution de 0,4 g d'acide fumarique dissous dans du propan-

2-ol chaud, on chauffe le mélange et on le laisse refroidir lentement.

Après recristallisation dans l'éthanol on obtient finalement 1,2 g de fumarate.

5 Point de fusion : 185-186°C.

Exemple 3 (Composé N°13)

(E)-2-Butènedioate (1:1) de (-)-1-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-1-yl)éthyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

10

3.1. Acide (±)-2,3-dihydro-6-méthoxy-1H-indène-1-acétique.

On dissout 4,97 g (0,028 mole) d'acide (5-méthoxy-1H-indène-3-acétique dans 100 ml d'acide acétique glacial, on ajoute 2,6 g de charbon palladié à 10%, et on effectue une hydrogé-

15 nation dans un appareil de Parr sous environ 0,3 MPa.

Lorsque la quantité théorique d'hydrogène est absorbée on sépare le catalyseur par filtration, on évapore le filtrat sous pression réduite, on reprend plusieurs fois le résidu avec du cyclohexane, qu'on évapore pour chasser toute trace d'acide acétique et, après séchage sous pression réduite, on obtient 4,04 g de solide.

20

Point de fusion : 90-92°C.

3.2. Acide (-)-2,3-dihydro-6-méthoxy-1H-indène-1-acétique.

25

a) On dissout 4,04 g (0,02 mole) d'acide (±)-2,3-dihydro-6-méthoxy-1H-indène-1-acétique dans 70 ml d'acétone, on ajoute 2,06 g (0,017 mole) de (R)-α-phényléthylamine, et on agite le mélange à température ambiante pendant 4 h.

On collecte le solide blanc par filtration et on le recristallise plusieurs fois dans l'acétone jusqu'à point de fusion constant.

30

Point de fusion : 166,5-167,5°C

$[\alpha]_D^{20}$  : -9,2° (c=0,31 ; CH<sub>3</sub>OH).

b) On traite le sel ainsi obtenu avec une solution 0,25 N

35

d'hydroxyde de sodium, en amenant le pH à 10, on extrait l'amine libérée avec du benzène, on acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH=1, et on l'extrait trois fois à l'éther diéthylique. On lave la phase organique étherée à l'eau, on la sèche sur

sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite, et on recristallise le solide dans un mélange d'hexane et d'éther de pétrole.

Point de fusion : 88-89°C.

5  $[\alpha]_D^{20}$  : -40,0° (c=0,80 ; CH<sub>3</sub>OH) ee=99,3% (HPLC).

3.3. (-)-1-[(2,3-Dihydro-6-méthoxy-1H-indén-1-yl)acétyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

Sous atmosphère d'azote on introduit 0,26 g (1,3 mmole)  
10 d'acide (-)-2,3-dihydro-6-méthoxy-1H-indène-1-acétique dans 7 ml de tétrahydrofurane sec, on ajoute, par petites portions, 0,265 g (1,6 mmole) de N,N'-carbonyldiimidazole et on agite le mélange à température ambiante pendant 1 h 30.  
On ajoute 0,336 g (1,4 mmole) de 4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine en solution dans 2 ml de tétrahydrofurane sec,  
15 et on agite le mélange à température ambiante pendant 16 h. On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'eau et du dichlorométhane, on sépare la phase organique, on la lave avec une solution aqueuse  
20 saturée de chlorure de sodium puis avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite, et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 97/3 de dichlorométhane et d'acétone.  
25 On obtient 0,49 g de composé.  
Point de fusion : 57-60°C.  
 $[\alpha]_D^{20}$  : -25,8° (c=0,48 ; CH<sub>3</sub>OH)

3.4. (E)-2-Butènedioate (1:1) de (-)-1-[2-(6-méthoxy-  
30 2,3-dihydro-1H-indén-1-yl)éthyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

Sous atmosphère d'azote on introduit 0,06 g (1,6 mmole) d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 3 ml de tétrahydrofurane sec, on ajoute, goutte à goutte, 0,4 g  
35 (0,93 mmole) de (-)-1-[(2,3-dihydro-6-méthoxy-1H-indén-1-yl)acétyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine en solution dans 2 ml de tétrahydrofurane sec et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h 30.  
On ajoute 5 ml d'acétate d'éthyle, on agite pendant 15 min,

on filtre le mélange, on évapore le filtrat sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 0,38 g de produit huileux, on le dissout dans du propan-2-ol, on ajoute 0,1 g d'acide fumarique dissous dans du propan-2-ol chaud, on chauffe le mélange et on le laisse refroidir lentement. Après recristallisation dans l'éthanol on obtient 0,3 g de fumarate.

Point de fusion : 171-172°C.

$[\alpha]_D^{20}$  : -22,0° (c=0,40 ; CH<sub>3</sub>OH) ee>99,8% (HPLC).

15 Exemple 4 (Composé N°14)

(E)-2-Butènedioate (1:1) de (+)-1-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-1-yl)éthyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

4.1. Acide (+)-2,3-dihydro-6-méthoxy-1H-indène-1-acétique.

20 a) On rassemble les eaux-mères issues des recristallisations du sel obtenu dans l'exemple 3.2.a), on évapore le solvant sous pression réduite, on dissout le résidu dans l'eau, on ajuste le pH à 10 avec une solution aqueuse 0,25 N de soude, on extrait l'amine libérée avec du benzène, on acidifie la phase aqueuse et on l'extrait trois fois avec de l'éther diéthylique. On lave la phase organique étherée à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 2,8 g de solide qu'on recristallise dans l'hexane.

30 b) On dissout 1,95 g (0,95 mmole) de ce solide dans 20 ml d'acétone, on y ajoute, goutte à goutte, 1,1 g (0,9 mmole) de (S)-α-phényléthylamine en solution dans 5 ml d'acétone et on agite le mélange à température ambiante pendant 1 h 30. On collecte le solide par filtration, on le sèche et on le recristallise plusieurs fois dans l'acétone jusqu'à point de fusion constant. On obtient 0,8 g de sel.

Point de fusion : 165,5-167,5°C.

$[\alpha]_D^{20}$  : +11,5° (c=0,46 ; CH<sub>3</sub>OH)

c) On traite 0,76 g de ce sel avec une solution 0,25 N de

soude jusqu'à pH=10, on extrait l'amine libérée avec du benzène, on acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH=1, on l'extrait trois fois à l'éther diéthylique, on lave la phase organique étherée avec  
5 une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite, et on recristallise le résidu dans l'hexane. On obtient 0,42 g de composé.  
Point de fusion : 86,5-87,5°C.  
10  $[\alpha]_D^{20}$  : +20,9° (c=0,66 ; CH<sub>3</sub>OH) ee=95,2% (HPLC).

4.2. (+)-1-[(2,3-Dihydro-6-méthoxy-1H-indén-1-yl)acétyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

En utilisant la méthode décrite dans l'exemple 3.3, et à  
15 partir de 0,36 g (1,7 mmole) d'acide (+)-2,3-dihydro-6-méthoxy-1H-indène-1-acétique et de 0,464 g (1,9 mmole) de 4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine, on obtient 0,62 g de composé.

Point de fusion : 55-58°C.

20  $[\alpha]_D^{20}$  : +26,1° (c=0,54 ; CH<sub>3</sub>OH)

4.3. (E)-2-Butènedioate (1:1) de (+)-1-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-1-yl)éthyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

25 En utilisant la méthode décrite dans l'exemple 3.4, et à partir de 0,535 g (1,2 mmole) de (+)-1-[(2,3-dihydro-6-méthoxy-1H-indén-1-yl)acétyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine et de 0,1 g (2,6 mmoles) d'hydrure de lithium et d'aluminium, on obtient 0,47 g d'amine, à partir de laquelle  
30 on prépare 0,495 g de fumarate.

Point de fusion : 169-170°C.

$[\alpha]_D^{20}$  : +23,0° (c=0,46 ; CH<sub>3</sub>OH) ee=95,4% (HPLC).

Exemple 5 (Composé N°11)

35 (E)-2-Butènedioate (1:1) de (R)(+)-1-[2-(2,3-dihydro-1H-indén-1-yl)éthyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

5.1. (±)-2,3-Dihydro-1H-indène-1-acétate d'éthyle.

On dissout 12 g (0,06 mole) de mélange de (2,3-dihydro-1H-



indén-1-ylidène)acétate d'éthyle et de 1*H*-indène-3-acétate d'éthyle, décrit dans *J. Am. Chem. Soc.* (1952) **74** 2274, dans 250 ml d'éthanol, on ajoute 1,5 g de charbon palladié à 10% et on effectue une hydrogénation dans un appareil de Parr  
5 sous une pression d'environ 0,3 MPa.  
Lorsque la quantité théorique d'hydrogène est absorbée on sépare le catalyseur par filtration, on évapore le solvant sous pression réduite et on distille le résidu. On obtient 11,8 g de liquide qu'on utilise tel quel.  
10 Point d'ébullition : 160°C (270 Pa / 2 mmHg).

5.2. (R) (+)-2,3-Dihydro-1*H*-indène-1-acétate d'éthyle.  
A 24 g (0,117 mole) de (+)-2,3-dihydro-1*H*-indène-1-acétate d'éthyle en solution dans 160 ml d'éther diisopropylique et  
15 160 ml de tampon phosphate 0,01 M (dihydrogénophosphate potassique et hydrogénophosphate disodique), à pH=7,8, on ajoute 2,88 g de lipase PS de *Pseudomonas* (Amano<sub>TM</sub>) et on agite le mélange pendant 24 h, en maintenant le pH constant par addition d'une solution aqueuse de soude 5 N.  
20 On ajuste le pH à 9 et on extrait trois fois le mélange avec de l'éther diisopropylique, on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 10,8 g de composé.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : +11,6° (c=1,05 ; CHCl<sub>3</sub>) ee=99% (HPLC).

25  
5.3. Acide (R) (+)-2,3-dihydro-1*H*-indène-1-acétique.  
On chauffe un mélange de 23,5 g (0,11 mole) de (R) (+)-2,3-dihydro-1*H*-indène-1-acétate d'éthyle et 32,6 g (0,58 mole) d'hydroxyde de potassium dans 600 ml d'un mélange 50/50  
30 d'eau et d'éthanol au reflux pendant 1 h.  
On évapore l'éthanol sous pression réduite, on extrait la phase aqueuse à l'éther diéthylique, on l'acidifie jusqu'à pH=1 avec de l'acide chlorhydrique concentré, on l'extrait trois fois à l'éther diéthylique, on lave la phase organique  
35 à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite et on obtient 18 g de solide qu'on recristallise dans le n-hexane.  
Point de fusion : 78,5-80,5°C.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : +8,1° (c=1,21 ; CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>) ee=99% (HPLC).

5.4. (R) (+)-1-[(2,3-dihydro-1H-indén-1-yl)acétyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

En utilisant la méthode décrite dans l'exemple 3.3, et à partir de 2,3 g (13 mmoles) d'acide (R) (+)-2,3-dihydro-1H-indène-1-acétique et de 3,4 g (14 mmoles) de 4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine, on obtient 4,3 g de composé.

Point de fusion : 121-123°C.

$[\alpha]_D^{20}$  : +8,5° (c=0,46 ; CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>).

10

5.5. (E)-2-Butènedioate (1:1) de (R) (+)-1-[2-(2,3-dihydro-1H-indén-1-yl)éthyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine.

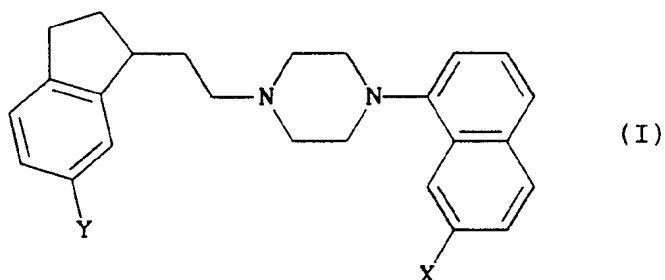
En utilisant la méthode décrite dans l'exemple 3.4, et à partir de 4,2 g (10 mmoles) de (R) (+)-1-[(2,3-dihydro-1H-indén-1-yl)acétyl]-4-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine, par action de 0,4 g (10 mmoles) d'hydrure d'aluminium et de lithium, puis de 0,96 g (8,3 mmoles) d'acide fumarique on obtient 3,7 g de composé.

20 Point de fusion : 177-179°C.

$[\alpha]_D^{20}$  : +3,9° (c=1 ; CH<sub>3</sub>OH) ee=97,5% (HPLC).

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Tableau



N°	X	Y	Isom.	Sel	F (°C)
1	H	H	RS	fum. (1:1)	198-200
2	OCH <sub>3</sub>	H	RS	fum. (1:1)	185-186
3	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	RS	fum. (1:1)	133-135
4	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	RS	fum. (1:1)	182-183
5	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	RS	fum. (1:1)	104-105
6	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	RS	fum. (1:1)	97-98
7	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	RS	fum. (1:1)	155,5-157
8	OCH <sub>2</sub> cC <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	RS	fum. (1:1)	169,5-171
9	OH	OCH <sub>3</sub>	RS	HCl (1:1)	271-273,5 (d)
10	OH	OH	RS	HCl (1:1)	168-170
11	OCH <sub>3</sub>	H	R(+)	fum. (1:1) mes. (1:1)	177-179 129,5-131
12	OCH <sub>3</sub>	H	S(-)	fum. (1:1)	174,5-177,5
13	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	(-)	fum. (1:1)	171-172
14	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	(+)	fum. (1:1)	169-170

### Légende

Dans la colonne "X", "OCH<sub>2</sub>cC<sub>3</sub>H<sub>5</sub>" désigne un groupe cyclopropylméthoxy.

Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "fum." désigne un fumarate, ou (E)-2-butènedioate, "HCl" désigne un chlorhydrate et "mes." désigne un mésylate, ou méthanesulfonate ; le rapport indiqué entre parenthèses est le rapport molaire acide:base.

Dans la colonne "F (°C)", "(d)" désigne un point de fusion avec décomposition.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances thérapeutiques.

- 5 Ainsi ils ont été testés *in vitro* quant à leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques du type 5-HT<sub>1A</sub>, présents dans l'hippocampe du rat, selon un protocole décrit par Sanger et Schoemaker, *Psychopharmacology* (1992) **108** 85-92. Les composés déplacent la liaison d'un ligand spécifique
- 10 marqué, la [<sup>3</sup>H]-8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tétraline (désignée ci-après par "[<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT" et décrite par Gozlan et coll., *Nature* (1983) **305** 140-142) sur les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>.

- Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague-Dawley de
- 15 160 à 200 g. Après décapitation on en prélève le cerveau et on excise l'hippocampe. On broie le tissu dans un appareil Ultra-Turrax Polytron<sup>TM</sup> pendant 30 s à la moitié de la vitesse maximale dans 10 volumes de tampon Tris 50 mM d'un pH ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique (soit 100 mg
- 20 de tissu frais par ml). On lave les tissus homogénéisés trois fois à 4°C, en les centrifugeant à chaque fois pendant 10 min à 48000xg et en remettant le culot en suspension dans du tampon frais refroidi. Finalement on met le dernier culot en suspension dans le tampon pour arriver à une concentra-
- 25 tion de 100 mg de tissu de départ par ml de tampon à 50 mM. On laisse ensuite incuber à 37°C pendant 10 min.

- La liaison avec la [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT (1 nM) est déterminée par incubation de 100 µl de suspension de membranes dans un volume final de 1 ml de tampon contenant 10 µM de pargyline
- 30 et 3 µM de paroxétine.

- Après une incubation de 15 min à 37°C on récupère les membranes par filtration sur filtres Whatman GF/B<sup>TM</sup> qu'on lave trois fois avec des quantités aliquotes de 5 ml de tampon glacé. On extrait les filtres dans le liquide de scintillation
- 35 et on en mesure la radioactivité par scintigraphie liquide. La liaison spécifique de la [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT est définie comme la quantité radioactive retenue sur les filtres et pouvant être inhibée par co-incubation dans la hydroxy-5 tryptamine à 10 µM. A une concentration de 1 nM de

[<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT la liaison spécifique représente 90% de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.

Pour chaque concentration de composés étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison avec la [<sup>3</sup>H]-8-OH-

5 DPAT, puis la concentration CI<sub>50</sub>, concentration qui inhibe 50% de la liaison.

Les CI<sub>50</sub> se situent entre 1 et 300 nM.

Les composés de l'invention ont aussi fait l'objet d'une  
10 étude *in vitro* quant à leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>1D</sub> présents dans le noyau caudé de bovin, mise en évidence par le déplacement d'un ligand spécifique marqué, la [<sup>3</sup>H]-5-hydroxytryptamine, essentielle-  
ment comme décrit par Heuring et Peroutka dans *J. Neurosci.*,  
15 (1987), 7, 804-903.

Le noyau caudé de bovin (Collectorgane, Paris) est conservé à -80°C jusqu'à l'utilisation. Le tissu est broyé dans un appareil Ultra-Turrax Polytron<sup>TM</sup> pendant 30s à la moitié de la vitesse maximale dans 10 volumes de tampon Tris 50mM dont  
20 le pH est ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique (soit 100 mg de tissu frais par ml). Les tissus homogénéisés sont lavés deux fois à 4°C et centrifugés pendant 10 min à 40000xg, le culot étant remis à chaque fois en suspension dans du tampon glacé. Finalement le dernier culot est mis en  
25 suspension dans le tampon pour arriver à une concentration de 100 mg de tissu de départ par ml de tampon à 50mM, et laissé à incuber à 37°C pendant 15 min. La suspension membranaire est ensuite centrifugée pendant 10 min à 40000xg et le culot est remis en suspension dans 8 volumes de milieu  
30 d'incubation contenant du Tris (50mM), de l'acide ascorbique (0,1%), du chlorure de calcium (4mM), de la pargylline (10μM), de la mésulergine (100nM) et de la 8-hydroxy-dipropylamino-tétraline (100nM), et dont le pH est ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique.

35 La liaison avec la [<sup>3</sup>H]-5-hydroxytryptamine (2nM) est déterminée par incubation de 100 μl de suspension de membranes dans un volume final de 1 ml de milieu d'incubation.

Après une incubation de 30 min à 37°C suivie d'une incubation de 5 min entre 0 et 4°C, les membranes sont récupérées

par filtration sur filtres Whatman GF/B<sup>TM</sup> qu'on lave deux fois avec des quantités aliquotes de 1ml de tampon Tris 50mM glacé, et dont le pH est ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique.

- 5 Les filtres sont extraits dans le liquide de scintillation et la radioactivité est mesurée par scintigraphie liquide. La liaison spécifique de la [<sup>3</sup>H]-5-hydroxytryptamine est définie comme la quantité de radioactivité retenue sur les filtres et pouvant être inhibée par co-incubation avec la
- 10 5-hydroxytryptamine à 0,1 $\mu$ M. A une concentration de 2nM de [<sup>3</sup>H]-5-hydroxytryptamine la liaison spécifique représente 70% de la radioactivité totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison avec la [<sup>3</sup>H]-5-hydroxytryptamine, puis la concentration CI<sub>50</sub>, concentration
- 15 qui inhibe 50% de la liaison. Les composés de l'invention les plus actifs, dans cet essai, ont une CI<sub>50</sub> inférieure à 40 nM.

- 20 Les composés de l'invention ont encore fait l'objet d'un essai *in vitro* de déplacement de la liaison de la spipérone sur les récepteurs sérotoninergiques (5-HT<sub>2</sub>) du cortex cérébral du rat.

- Pour cet essai on prélève les cerveaux de rats, on en dis-
- 25 sèque le cortex et on l'homogénéise à 0°C dans 10 volumes d'un mélange contenant, par litre, 50 millimoles de tampon Tris/HCl à pH = 7,4, 120 millimoles de chlorure de sodium et 5 millimoles de chlorure de potassium. On centrifuge le mélange homogène à 40000xg pendant 10 min puis, à deux
- 30 reprises, on récupère le culot, on le lave en le mettant en suspension dans le même mélange tampon, on l'homogénéise de nouveau et on le centrifuge. Pour terminer on dilue le culot final dans le même mélange tampon à raison de 100 mg de tissu humide pour 1 ml de tampon.

- 35 On soumet alors le tissu à une incubation préalable de 10 min à 37°C en présence de 10 micromoles/l de pargyline, puis à une incubation de 20 min à 37°C en présence de <sup>3</sup>H-spi-pérone (activité spécifique : 15 à 30 Ci par millimole) à la concentration de 0,3 nanomole/l et du composé à étudier.

- On récupère ensuite les membranes par filtration sur filtres Whatman GF/B<sup>TM</sup>, qu'on lave deux fois avec 5 ml de tampon froid. La radioactivité retenue par le filtre est mesurée par scintigraphie liquide.
- 5 Pour évaluer l'activité des composés on établit la courbe du pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de <sup>3</sup>H-spi-pérone en fonction de la concentration en drogue déplaçante. On détermine graphiquement la concentration CI<sub>50</sub>, concentration qui inhibe 50 % de la liaison spécifique.
- 10 La liaison spécifique est définie comme étant la liaison déplacée par 100 micromoles/l de 5-HT.  
Les concentrations CI<sub>50</sub> des composés de l'invention se situent entre 50 et 1500 nM.
- 15 Enfin les composés de l'invention ont fait l'objet d'une étude *in vitro* quant à leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>1C</sub> présents dans le plexus choroïdien de porc, mise en évidence par le déplacement de la liaison d'un ligand spécifique marqué, la [<sup>3</sup>H]mésulergine,
- 20 essentiellement comme décrit par Pazos et coll. dans *Eur. J. Pharmacol.*, (1984), **106**, 539-546, et par Yagalof et Hartig dans *Mol. Pharmacol.*, (1986), **26**, 120-125.  
Le plexus choroïdien (Collectorgane, Paris) est conservé à -80°C jusqu'à l'utilisation. Le tissu est homogénéisé dans
- 25 un homogénéisateur Potter<sup>TM</sup> par 10 à 15 mouvements (800 tpm) dans 10 volumes de saccharose (0,32M) à une température de 0 à 4°C. La suspension membranaire est centrifugée pendant 10 min à 1000×g (4°C) et le surnageant est centrifugé pendant 20 min à 30000×g (4°C). Le culot est mis en suspension
- 30 dans 10 volumes de tampon Tris 50mM d'un pH ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique, et est ensuite incubé à 37°C pendant 15 min. Finalement la suspension est centrifugée pendant 20 min à 30000×g (4°C), et le culot est repris dans 28 volumes de tampon d'incubation contenant du Tris (50mM),
- 35 de l'acide ascorbique (0,1%), du chlorure de calcium (4mM) et de la pargylline (10μM), et dont le pH est ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique.  
La liaison avec la [<sup>3</sup>H]mésulergine (1nM) est déterminée par incubation de 100 μl de suspension de membranes dans un

- volume final de 500  $\mu$ l de milieu d'incubation.
- Après une incubation de 30 min à 37°C suivie d'une incubation de 5 min entre 0 et 4°C, les membranes sont récupérées par filtration sur filtres Whatman GF/B<sup>TM</sup>, préalablement
- 5 traités pendant 30 min par de la polyéthylènimine à 0,05%, et lavées avec deux fois 1 ml de tampon Tris 50mM glacé dont le pH est ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique.
- Les filtres sont extraits dans le liquide de scintillation et la radioactivité est mesurée par scintigraphie liquide.
- 10 La liaison spécifique de la [<sup>3</sup>H]mésulergine est définie comme la quantité de radioactivité retenue sur les filtres et pouvant être inhibée par co-incubation avec la 5-hydroxytryptamine à 10 $\mu$ M. A une concentration de 1nM de [<sup>3</sup>H]mésulergine la liaison spécifique représente 90% de la
- 15 radioactivité totale récupérée sur le filtre.
- Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison avec la [<sup>3</sup>H]mésulergine, puis la concentration CI<sub>50</sub>, concentration qui inhibe 50% de la liaison.
- 20 Les composés de l'invention ont, dans cet essai, des CI<sub>50</sub> de 5 à 500 nM.

Les résultats des essais montrent que les composés de l'invention ont une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de types 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1D</sub> et 5HT<sub>1C</sub>, ainsi qu'une

25 affinité modérée pour les récepteurs 5HT<sub>2</sub>.

Ces résultats suggèrent que les composés sont utilisables pour le traitement de toutes affections liées à des dysfonctionnements des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, 5HT<sub>1C</sub> et/ou 5HT<sub>2</sub>, en particulier pour le traitement

30 des états d'anxiété, de la dépression, y compris la dépression psychotique, des troubles du sommeil, des phobies, des états de panique, des troubles obsessionnels

35 compulsifs, des troubles dus à l'abus ou au sevrage d'alcool ou de stupéfiants, de la schizophrénie productive ou déficitaire, des syndromes extrapyramidaux aigus ou chroniques induits par les neuroleptiques, des troubles du comportement sexuel, pour la régulation de la prise de



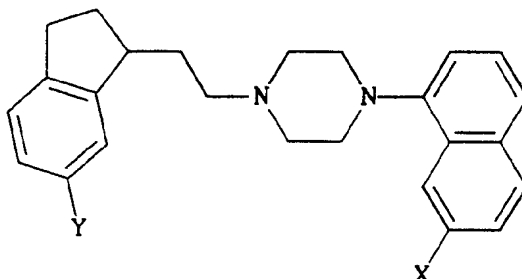
nourriture, et également pour le traitement des désordres vasculaires ou cardiovasculaires tels que la migraine et l'hypertension.

- 5 A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes pharmaceutiques adaptées à l'administration entérale ou parentérale, en association avec des excipients appropriés, par exemple sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules, suppositoires, solutions ou suspensions buvables  
10 ou injectables, dosés pour permettre une administration journalière de 1 à 1000 mg de substance active.

## Revendications.

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



(I)

10

dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou un groupe cyclopropylméthoxy, et Y représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un

15

groupe méthoxy,

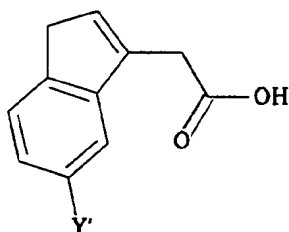
à l'état de base ou de sel d'addition, sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères.

2. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

20

a) on traite un dérivé d'acide 1H-indène-3-acétique de formule générale (II)

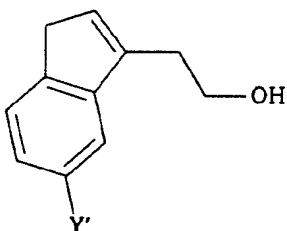
25



(II)

30 dans laquelle Y' représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, avec un agent réducteur, pour former l'alcool de formule générale (III)

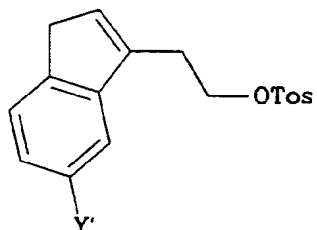
35



(III)

puis on traite cet alcool par le chlorure d'acide 4-méthylbenzènesulfonique, pour obtenir le dérivé de formule générale (IV)

5

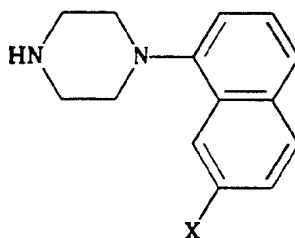


(IV)

10

on fait ensuite réagir ce dernier avec un dérivé de pipérazine de formule générale (V)

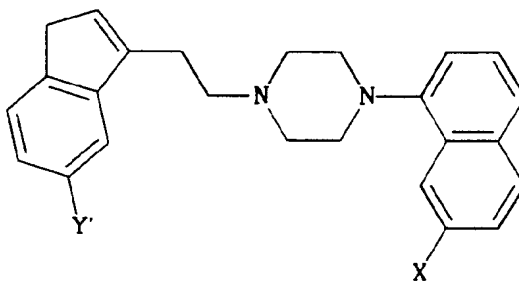
15



(V)

20 dans laquelle X est tel que défini dans la revendication 1 pour obtenir le dérivé de formule générale (VI)

25



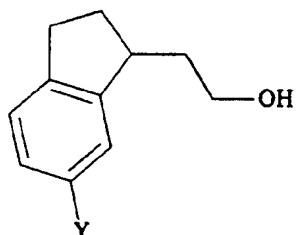
(VI)

puis si l'on désire un composé final de formule générale (I) dans laquelle Y représente un groupe hydroxy, on soumet un composé de formule générale (VI), dans laquelle Y' représente un groupe méthoxy, à une déméthylation, et finalement on réduit le composé de formule générale (VI) par hydrogénation catalytique,

35 ou bien

b) on fait réagir un dérivé de 2,3-dihydro-1H-indène-1-éthanol de formule générale (VII)

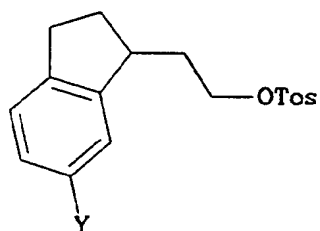
5



(VII)

dans laquelle Y est tel que défini dans la revendication 1,  
10 avec le chlorure d'acide 4-méthylbenzènesulfonique, pour  
obtenir un dérivé de formule générale (VIII)

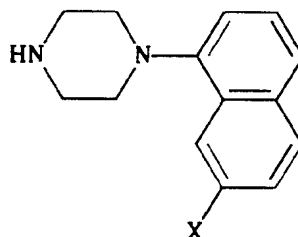
15



(VIII)

et finalement on fait réagir ce dernier avec un dérivé de  
20 pipérazine de formule générale (V)

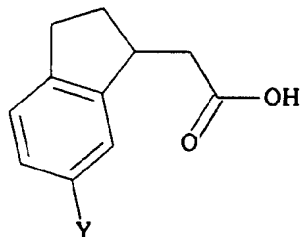
25



(V)

dans laquelle X est tel que défini dans la revendication 1,  
ou bien encore  
30 c) on traite un dérivé d'acide 2,3-dihydro-1H-indène-1-  
acétique, racémique ou optiquement pur, de formule générale  
(IX)

35

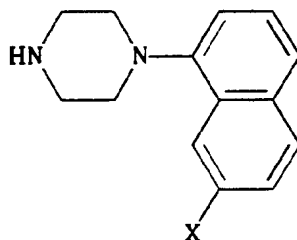


(IX)

dans laquelle Y est tel que défini dans la revendication 1,

avec le *N,N'*-carbonyldiimidazole, pour obtenir l'imidazolide correspondant, puis on traite ce dernier avec un dérivé de pipérazine de formule générale (V)

5

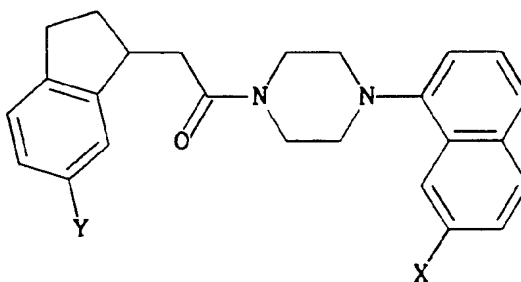


(V)

10

dans laquelle X est tel que défini dans la revendication 1, pour obtenir un amide de formule générale (X)

15



(X)

20 et finalement on traite ce dernier par un agent réducteur.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1.

25 4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In: ional Application No  
PCT/FR 96/01216

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D295/08 C07D295/02 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 20 37 852 A (C.H. BOEHRINGER SOHN) 3 February 1972 voir page 2, méthode a; page 7, ligne 12 - page 9, ligne 25; exemple 1; revendications 1, 7, 9, 11, 12 ---	1-4
A	US 3 729 474 A (A. MENTRUP ET AL) 24 April 1973 cited in the application see column 1, line 41 - column 2, line 11; claims 1,5; example 4 ---	1-4
A	WO 95 18118 A (THE UPJOHN CO) 6 July 1995 voir exemples 70, 72, 74, 76-78; revendications 1, 32 ---	1,3,4
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 1996

Date of mailing of the international search report

21.10.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 96/01216

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2 927 924 A (J. MILLS) 8 March 1960 voir colonne 3, lignes 18-38; tableau I, lignes 65-66; revendication 1 ---	1,3,4
A	POL. J. PHARMACOL. PHARM., vol. 36, no. 6, 1984, pages 697-703, XP000196450 S. MISZTAL ET AL: voir figure 1 et tableau 2, composés 6, 9 ---	1,3,4
P,A	EP 0 668 273 A (SYNTHELABO) 23 August 1995 see the whole document -----	1-4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In: International Application No

PCT/FR 96/01216

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
DE-A-2037852	03-02-72	AT-A,B 311976	10-12-73		
		AT-A,B 311984	15-11-73		
		AT-A,B 311985	15-11-73		
		AT-A,B 311986	15-11-73		
		AT-A,B 311987	15-11-73		
		AT-A,B 311988	15-11-73		
		AU-B- 463957	14-08-75		
		AU-A- 3177271	01-02-73		
		BE-A- 770800	31-01-72		
		BG-A- 21029	20-01-76		
		BG-A- 20369	05-11-75		
		BG-A- 20594	05-12-75		
		BG-A- 19598	25-06-75		
		BG-A- 20370	05-11-75		
		CH-A- 565165	15-08-75		
		CH-A- 565781	29-08-75		
		CH-A- 565166	15-08-75		
		CH-A- 565167	15-08-75		
		CH-A- 575412	14-05-76		
		CH-A- 565780	29-08-75		
		FR-A- 2100972	24-03-72		
		GB-A- 1344720	23-01-74		
		NL-A- 7110538	01-02-72		
		SE-B- 375308	14-04-75		
		SE-B- 403288	07-08-78		
		SE-A- 7408533	27-06-74		
		US-A- 3808212	30-04-74		
		-----			
		US-A-3729474	24-04-73	DE-A- 1670144	13-08-70
				BE-A- 703407	01-03-68
CH-A- 505837	15-04-71				
CH-A- 505838	15-04-71				
CH-A- 505839	15-04-71				
CH-A- 505840	15-04-71				
CH-A- 505841	15-04-71				
CH-A- 506532	30-04-71				
CH-A- 507964	31-05-71				
CH-A- 517751	15-01-72				
FR-M- 7515	15-12-69				
FR-A- 1550188	20-12-68				



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/FR 96/01216

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-3729474		GB-A- 1176672	07-01-70
		NL-C- 132357	
		NL-A- 6712054	04-03-68
		SE-B- 350260	23-10-72
		DE-A- 1670254	28-01-71
		US-A- 3846549	05-11-74
-----			
WO-A-9518118	06-07-95	AU-A- 1257195	17-07-95
		CA-A- 2176722	06-07-95
-----			
US-A-2927924	08-03-60	NONE	
-----			
EP-A-668273	23-08-95	FR-A- 2716193	18-08-95
		AU-A- 1224495	24-08-95
		CA-A- 2142535	17-08-95
		CN-A- 1112554	29-11-95
		CZ-A- 9500393	18-10-95
		FI-A- 950670	17-08-95
		HU-A- 71898	28-02-96
		JP-A- 7252243	03-10-95
		NO-A- 950560	17-08-95
		NZ-A- 270500	27-02-96
		PL-A- 307286	21-08-95
		SK-A- 20795	13-09-95
		US-A- 5530002	25-06-96
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No

PCT/FR 96/01216

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 6 C07D295/08 C07D295/02 A61K31/495		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 20 37 852 A (C.H. BOEHRINGER SOHN) 3 Février 1972 voir page 2, méthode a; page 7, ligne 12 - page 9, ligne 25; exemple 1; revendications 1, 7, 9, 11, 12 ---	1-4
A	US 3 729 474 A (A. MENTRUP ET AL) 24 Avril 1973 cité dans la demande voir colonne 1, ligne 41 - colonne 2, ligne 11; revendications 1,5; exemple 4 ---	1-4
A	WO 95 18118 A (THE UPJOHN CO) 6 Juillet 1995 voir exemples 70, 72, 74, 76-78; revendications 1, 32 --- -/--	1,3,4
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe         </div> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  8 Octobre 1996		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  2 1. 10. 96
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Van Amsterdam, L

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Mondiale de la Propriété Industrielle  
No  
PCT/FR 96/01216

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 2 927 924 A (J. MILLS) 8 Mars 1960 voir colonne 3, lignes 18-38; tableau I, lignes 65-66; revendication 1 ---	1,3,4
A	POL. J. PHARMACOL. PHARM., vol. 36, no. 6, 1984, pages 697-703, XP000196450 S. MISZTAL ET AL: voir figure 1 et tableau 2, composés 6, 9 ---	1,3,4
P,A	EP 0 668 273 A (SYNTHELABO) 23 Août 1995 voir le document en entier -----	1-4

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De le Internationale No

PCT/FR 96/01216

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication		
DE-A-2037852	03-02-72	AT-A,B 311976	10-12-73		
		AT-A,B 311984	15-11-73		
		AT-A,B 311985	15-11-73		
		AT-A,B 311986	15-11-73		
		AT-A,B 311987	15-11-73		
		AT-A,B 311988	15-11-73		
		AU-B- 463957	14-08-75		
		AU-A- 3177271	01-02-73		
		BE-A- 770800	31-01-72		
		BG-A- 21029	20-01-76		
		BG-A- 20369	05-11-75		
		BG-A- 20594	05-12-75		
		BG-A- 19598	25-06-75		
		BG-A- 20370	05-11-75		
		CH-A- 565165	15-08-75		
		CH-A- 565781	29-08-75		
		CH-A- 565166	15-08-75		
		CH-A- 565167	15-08-75		
		CH-A- 575412	14-05-76		
		CH-A- 565780	29-08-75		
		FR-A- 2100972	24-03-72		
		GB-A- 1344720	23-01-74		
		NL-A- 7110538	01-02-72		
		SE-B- 375308	14-04-75		
		SE-B- 403288	07-08-78		
		SE-A- 7408533	27-06-74		
		US-A- 3808212	30-04-74		
		-----			
		US-A-3729474	24-04-73	DE-A- 1670144	13-08-70
				BE-A- 703407	01-03-68
CH-A- 505837	15-04-71				
CH-A- 505838	15-04-71				
CH-A- 505839	15-04-71				
CH-A- 505840	15-04-71				
CH-A- 505841	15-04-71				
CH-A- 506532	30-04-71				
CH-A- 507964	31-05-71				
CH-A- 517751	15-01-72				
FR-M- 7515	15-12-69				
FR-A- 1550188	20-12-68				

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

C de Internationale No  
PCT/FR 96/01216

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-3729474		GB-A- 1176672	07-01-70
		NL-C- 132357	
		NL-A- 6712054	04-03-68
		SE-B- 350260	23-10-72
		DE-A- 1670254	28-01-71
		US-A- 3846549	05-11-74
-----			
WO-A-9518118	06-07-95	AU-A- 1257195	17-07-95
		CA-A- 2176722	06-07-95
-----			
US-A-2927924	08-03-60	AUCUN	
-----			
EP-A-668273	23-08-95	FR-A- 2716193	18-08-95
		AU-A- 1224495	24-08-95
		CA-A- 2142535	17-08-95
		CN-A- 1112554	29-11-95
		CZ-A- 9500393	18-10-95
		FI-A- 950670	17-08-95
		HU-A- 71898	28-02-96
		JP-A- 7252243	03-10-95
		NO-A- 950560	17-08-95
		NZ-A- 270500	27-02-96
		PL-A- 307286	21-08-95
		SK-A- 20795	13-09-95
		US-A- 5530002	25-06-96
-----			